

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-48680

⑨ Int.Cl.⁵C 07 D 401/12
A 61 K 31/44

識別記号

ADZ

庁内整理番号

7451-4C
7252-4C

⑬ 公開 平成3年(1991)3月1日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 抗菌剤

⑮ 特 願 平1-186331

⑯ 出 願 平1(1989)7月18日

⑰ 発 明 者 川 北 武 志 大分県中津市中央町1丁目7番8号
 ⑰ 発 明 者 佐 野 光 春 福岡県築上郡新吉富村八ツ並276-2
 ⑰ 発 明 者 池 田 敬 史 大分県中津市大字永添914-2
 ⑰ 発 明 者 岩 尾 英 治 大分県中津市豊田町12-6
 ⑰ 出 願 人 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
 ⑰ 代 理 人 弁理士 高宮城 勝

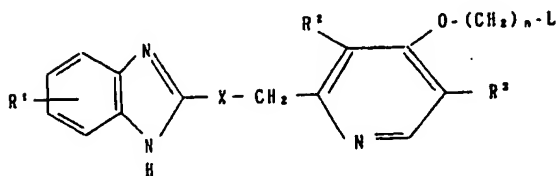
明 細 書

1. 発明の名称

抗菌剤

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



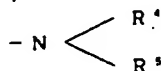
(式中、R¹ は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコシカルボニルまたはハロアルキルを、

XはS、SOまたはSO₂を、

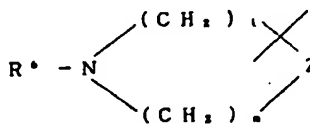
R²、R³ は同一または異なって水素、ハロゲンまたはアルキルを、

nは0または1～8個の整数を示し、

Lは式：



で表わされる基(ここで、R⁴、R⁵ は同一または異なってそれぞれ水素、アルキル、フェニル、置換フェニル、アラルキル、置換アラルキル、アシルを示すか、またはR⁴とR⁵とが隣接する窒素原子とともに結合して、縮合していてもよい複素環を形成する基を示す。)式：



で表わされる基(ここで、R⁶ は水素、アルキルまたはアシルを、Zはメチレン、酸素または硫黄を、mは同一または異なって0および1～3の整数を示す。)または式：



で表わされる基(ここで、R⁷ は水素、アルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アラルキル、アルコシアルキルを示す。)を示す。)により表わされる化合物またはその製薬上許容し

うる塩を含有することを特徴とする抗菌剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は抗菌剤、とりわけキャンピロバクター属細菌に対してより優れた抗菌作用を有する抗菌剤に関する。

(従来の技術)

特開平1-6270号、同1-79177号および国際公開WO89/00566号の各明細書には胃酸分泌抑制作用を有し、抗潰瘍剤として有用な化合物が開示されている。

(発明が解決しようとする課題)

グラム陰性の微好気性細菌であるキャンピロバクター (Campylobacter) 属細菌は家畜に下痢や流産などを起こす菌として発見された。ヒトにおいては細菌性腸炎を起こすものとして *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* などが知られている。一方、1983年、WarrenとMarshallにより、胃炎と *Campylobacter pylori* (キャンピロバクター

・ピロリー) 感染との関連が報告されて以来、多くの研究、報告がなされてきている。事実、慢性胃炎、および胃・十二指腸潰瘍に合併する前庭部胃炎組織からキャンピロバクター・ピロリーが高頻度に検出されている。

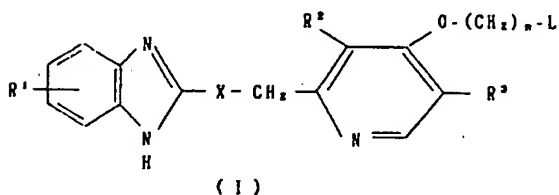
現在のところ、上記病変とキャンピロバクター・ピロリーによる感染との関連が明らかにされてはいないが、本菌の排除を目的に塩酸バカンシリン、オフロキサシンなどの抗生物質を患者に投与することが試みられている。しかしながら、塩酸バカンシリン投与での除菌効果は50%であり、また本菌はオフロキサシンに対する耐性を獲得しやすいといわれているように、未だ十分な効果を上げるに至っていない。このような実情から、キャンピロバクター・ピロリーなどによる細菌感染の治療に用いうる有用な抗菌剤の開発が望まれている。

(課題を解決するための手段)

上記課題を解決するために、本発明者らは種々

研究を重ねてきたところ、従来その胃酸分泌抑制作用に基づいて抗潰瘍剤として知られている前記公報に記載の化合物群が意外にもキャンピロバクター属細菌に対して優れた抗菌作用を有することを見出して本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は一般式



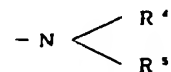
(式中、R¹ は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコシカルボニルまたはハロアルキルを、

XはS、SOまたはSO₂を、

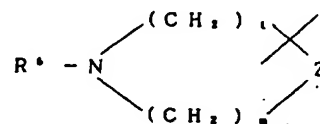
R²、R³ は同一または異なって水素、ハロゲンまたはアルキルを、

nは0または1～8の整数を示し、

Lは式：



で表わされる基(ここで、R⁴、R⁵ は同一または異なってそれぞれ水素、アルキル、フェニル、置換フェニル、アラルキル、置換アラルキル、アシルを示すか、またはR⁴とR⁵とが隣接する窒素原子とともに結合して、縮合していてもよい複素環を形成する基を示す。)、式：



で表わされる基(ここで、R⁶ は水素、アルキルまたはアシルを、Zはメチレン、酸素または硫黄を、mは同一または異なって0および1～3の整数を示す。)、または式：



で表わされる基(ここで、R⁷ は水素、アルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アラ

ルキル、アルコキシャルキルを示す。)を示す。)により表わされる化合物またはその製薬上許容しうる塩を含有することを特徴とする抗菌剤に関する。

本発明の抗菌剤は特にグラム陰性菌、とりわけ微好気性細菌、就中キャンピロバクター・ピロリに代表されるキャンピロバクター属の菌に対して有効である。従って、本発明はヒトを含む哺乳動物の感染症の予防および治療法を提供し、その方法は有効量の一般式(1)により表わされる化合物、またはその製薬上許容しうる塩を投与することを特徴とする。

本明細書中、ハロゲンとは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を、アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、デシル、ドデシル、オクタデシル、エイコシルなどの炭素数1~20個のアルキルを、アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、

はベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、6-フェニルヘキシル、8-フェニルオクチルなどのフェニル置換炭素数1~8個のアルキルを、アシルとはアセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、ピバロイル、パレリルなどの炭素数1~5個のアルカノイルまたはベンゾイルを、アリールとはフェニル、ナフチルなどを、置換フェニル、置換アリールまたは置換アラキルの置換基としては1~3個のハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、水酸基、ニトロ、アミノから選ばれる基を、隣接する窒素原子とともに形成される縮合していてもよい複素環とは、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、4-アルキル-1-ピペラジニル、4-アラキル-1-ピペラジニル、4-置換アラキル-1-ピペラジニル、4-アルキル-1-ホモピペラジニル、4-アシル-1-ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、2-オキ

プトキシ、イソプトキシ、第3級プトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ、オクチルオキシ、デシルオキシ、ドデシルオキシ、オクタデシルオキシ、エイコシルオキシなどの炭素数1~20個のアルコキシを、アルコキシカルボニルとはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、プトキシカルボニル、イソプトキシカルボニル、第3級プトキシカルボニル、ベンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル、デシルオキシカルボニル、ドデシルオキシカルボニル、オクタデシルオキシカルボニル、エイコシルオキシカルボニルなどの炭素数1~20個のアルコキシカルボニルを、ハロアルキルとはトリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 3, 3-トリフルオロプロピル、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルなどの炭素数1~4個のハロアルキルを、アラキルと

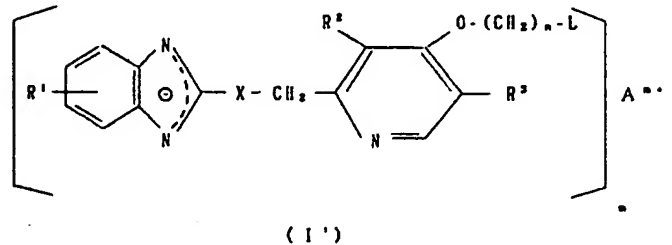
ソ-1-ピロリジニル、2, 4-ジオキサソ-1-ピロリジニル、2-オキサソ-1-ピペリジニル、イソインドリン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル(これらイソインドリン環および1, 2, 3, 4-テトラヒドロ(イソ)キノリン環上はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、水酸基、ニトロ、アミノ、オキサソから選ばれる1~3個の任意の組合せの置換基によって置換されていてもよい。)などを、アルコキシャルキルとは、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、プトキシメチル、イソプトキシメチル、第3級プトキシメチル、ベンチルオキシメチル、ヘキシルオキシメチル、オクチルオキシメチル、デシルオキシメチル、ドデシルオキシメチル、オクタデシルオキシメチル、エイコシルオキシメチル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、3-プロポキシプロピル、4-メトキシブチ

ル、4-イソプロポキシベンジルなどを、それぞれ意味する。

-以下余白-

本発明の一般式(1)の化合物には種々の異性体が存在しうる。本発明はこれら異性体の1種またはそれら異性体の混合物を含む。

一般式(1)の化合物の製薬上許容しうる塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マロン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩などの酸付加塩および、一般式



(式中、mは1、2または4であり、A**はLi⁺、Na⁺、K⁺、Mg²⁺、Ca²⁺、Ti⁴⁺、N⁺(R)。

(ここで、Rは炭素数1~4個のアルキルである) またはC⁺(NH₂)₃を示し、他の各記号は前記

と同義である。)

により表わされる塩があげられる。

一般式(1)の化合物は公知の方法、たとえば特開平1-6270号公報、国際公開WO89/00566号公報に記載の方法によって製造することができる。

本発明の化合物としては以下の化合物が例示されるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

(1) 2-(3-メチル-4-(1-メチル-2-ピペリジル)メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

(2) 2-(3-メチル-4-(3-モルホリノプロポキシ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

(3) 2-(3-メチル-4-(2-ピペリジノエトキシ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

(4) 2-(3-メチル-4-(2-(2-オ

キソ-1-ピロリジニル)エトキシ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

(5) 2-(3-メチル-4-(2-モルホリノエトキシ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

(6) 2-(3-メチル-4-(3-ピペリジノプロポキシ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

(7) 5-メトキシ-2-(3-メチル-4-(2-モルホリノエトキシ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

(8) 5-メトキシ-2-(3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

(9) 2-(3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

(10) 2-(3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(3-フェニルプロピル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

(11) 2-(3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-N-エチルアミノ)エトキシ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

(12) 2-(3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-N-プロピルアミノ)エトキシ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

(13) 2-(3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(4-メチルベンジル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

(14) 2-(3-メチル-4-(2-(N-(4-クロロベンジル)-N-メチルアミノ)エトキシ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベ

キシ)-2-ピリジル)メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール・ $\frac{1}{2}$ マグネシウム塩

(20) 2-(3-メチル-4-(2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)エトキシ)-2-ピリジル)メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール・ $\frac{1}{2}$ マグネシウム塩

(21) 2-(3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ)-2-ピリジル)メチルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール

(22) 2-(3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(4-メチルベンジル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル)メチルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール

(作用および効果)

本発明の抗菌剤は、特にグラム陰性菌、とりわけ微好気性細菌、就中キャンピロバクター・ピロリーに代表されるキャンピロバクター属の菌に対

ンズイミダゾール

(15) 2-(3-メチル-4-(2-(N-(4-プロモベンジル)-N-メチルアミノ)エトキシ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

(16) 2-(3-メチル-4-(2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)エトキシ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

(17) 2-(3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ)-2-ピリジル)メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール・ $\frac{1}{2}$ マグネシウム塩

(18) 2-(3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(4-メチルベンジル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル)メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール・ $\frac{1}{2}$ マグネシウム塩

(19) 2-(3-メチル-4-(2-(N-(4-プロモベンジル)-N-メチルアミノ)エ

して有効である。従って、本発明はヒトを含む哺乳動物の感染症の予防および治療に使用される。

本発明の抗菌剤を、たとえば細菌感染症治療・予防剤として使用する場合には、通常薬学的に許容されうる担体とともに化合物(1)自体(すなわち、遊離塩基)、またはその塩を活性成分として含有する薬学的製剤の形態で、賦形剤、担体、希釈剤、溶解補助剤などの添加剤と混合してカプセル剤、錠剤(糖衣錠、フィルムコート錠も含む)、顆粒剤、注射剤、点滴用剤などの剤型として投与することができる。投与量は経口投与の場合、成人1日当たり約0.01~30mg/kg、好ましくは0.1~4mg/kgであるが、患者の症状、年齢、耐薬性などによって変わりうるものであることは言うまでもない。

実験例1

本発明の有効成分のキャンピロバクター・ピロリーに対する試験管内抗菌活性を下記の寒天平板希釈法によって求めた。

5%馬血清を用い、37℃で微好気性条件下で72時間培養した試験菌をブルセラ・ブロスで希釈し、菌数約 10^6 個/mlの菌液を作製した。2倍希釈濃度系列の被検化合物を含有した寒天平板上に、マイクロプランターを使用して希釈菌液をスポット接種し、10%二酸化炭素下37℃で2日間培養した後、最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。その結果を第1表に示す。

- 以下余白 -

| 第 1 表 | |
|-------|-------------------|
| 試験化合物 | MIC (μ g/ml) |
| (1) | 1.56 |
| (2) | 0.39 |
| (3) | 1.56 |
| (4) | 0.78 |
| (5) | 0.012 |
| (6) | 3.13 |
| (7) | 0.39 |
| (8) | 0.39 |
| (9) | 0.10 |
| (10) | 0.20 |
| (11) | 0.025 |
| (12) | 0.20 |
| (13) | 0.05 |
| (14) | 0.025 |
| (15) | 0.10 |
| (16) | 0.012 |
| (17) | 0.025 |
| (18) | 0.10 |
| (19) | 0.05 |
| (20) | 0.012 |
| (21) | 0.39 |
| (22) | 0.78 |

以上の薬理データから、本発明化合物は優れた抗菌作用を有し、抗菌剤などの医薬として有用である。

(実 施 例)

以下、本発明を製造例、製剤処方例により具体

的に説明するが、本発明は何らこれらに限定されるものではない。

化合物(22)の製造例

2-(3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(4-メチルベンジル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール9.22gをエタノール130mlに溶解し、水酸化ナトリウム4.2g、水65mlの溶液を加え、5分間攪拌した後、氷冷しながら5℃以下で80%メタクロロ過安息香酸9.2gを加え、同温度で4時間攪拌する。反応終了後、炭酸カリウム水溶液で水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(49:1)で溶出すると、融点137~139℃(分解)の2-(3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(4-メチルベンジル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル)メチルスルホニル-1H-ベンズイミダゾールが得られる。

製剤処方例

錠剤 有効成分5mg含有錠剤は以下の組成により調製される。

| | |
|--------------|-------|
| 化合物(1) | 5mg |
| コーンスターチ | 15mg |
| 乳糖 | 57mg |
| 微結晶セルロース | 40mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 3mg |
| | 120mg |

カプセル剤 有効成分3mg含有カプセル剤は以下の組成により調製される。

| | |
|----------------|-------|
| 化合物(1) | 3mg |
| コーンスターチ | 30mg |
| 乳糖 | 61mg |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 6mg |
| | 100mg |

特許出願人 吉 富 製 薬 株 式 会 社

代理人 弁 理 士 高 宮 城 勝